

## **PENGARUH PENGGUNAAN NIFEDIPIN PADA PENDERITA HIPERTENSI TERHADAP LAJU ALIRAN SALIVA DAN PEMBESARAN GINGIVA**

Fadia Ghaisani Danniswara<sup>1</sup>, Restadiamawati<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

<sup>2</sup> Staf Pengajar Ilmu Kesehatan Gigi dan Mulut Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang -Semarang 50275, Telp. 02476928010

### **ABSTRAK**

**Latar Belakang** Prevalensi penyakit hipertensi semakin meningkat di masyarakat. Nifedipin sebagai salah satu obat antihipertensi golongan *Calcium Channel Blocker* termasuk jenis obat yang sering digunakan. Dampak pada rongga mulut akibat penggunaan nifedipin pada penderita hipertensi dapat menyebabkan pembesaran gingiva serta penurunan laju aliran saliva.

**Tujuan** Membuktikan adanya pengaruh nifedipin terhadap pembesaran gingiva dan laju aliran saliva.

**Metode** Penelitian ini menggunakan desain penelitian observasional analitik dengan rancangan belah lintang. Jumlah subjek yang diperlukan dalam penelitian adalah 70 orang yang dibagi menjadi kelompok pengguna nifedipin dan kelompok kontrol. Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *consecutive sampling*. Pembesaran gingiva diukur secara vertikal dan horizontal menggunakan alat *periodontal probe*. Pengumpulan saliva dilakukan dengan metode *passive drool* selama 1 menit.

**Hasil** Uji Mann Whitney dapat ditarik kesimpulan terdapat perbedaan pembesaran gingiva dan laju aliran saliva yang bermakna antara kelompok pengguna nifedipin dan kelompok kontrol ( $p < 0,05$ ).

**Kesimpulan** Terdapat hubungan yang bermakna terhadap pembesaran gingiva dan laju aliran saliva tampung 1 menit antara penderita hipertensi yang menggunakan nifedipin dan tidak menggunakan nifedipin.

**Kata Kunci** Hipertensi, nifedipin, laju aliran saliva, pembesaran gingiva

### **ABSTRACT**

#### **THE EFFECTS OF THE USE OF NIFEDIPINE IN PATIENTS WITH HYPERTENSION TO SALIVARY FLOW RATE AND GINGIVAL ENLARGEMENT**

**Background :** The prevalence of hypertension is increasing in society. Nifedipine as one of antihypertensive drugs from Calcium Channel Blocker is the type of drug that is often used . The impact on the oral cavity due to the use of nifedipine in patients with hypertension can cause gingival enlargement and reduction in salivary flow .

**Aim :** This research was to prove the influence of nifedipine on gingival enlargement and salivary flow.

**Method :** This study is using observational analytic design with cross sectional approach. The required number of subjects in the study were 70 people who were divided into nifedipine-users group and control group. Subjects were conducted with consecutive sampling method. Gingival enlargement is measured vertically and horizontally using a periodontal probe. Saliva was conducted using passive drool for 1 minute.

**Result :** Mann Whitney test can be concluded that there is a significant difference for gingival enlargement and salivary flow rate between nifedipine user groups and the control group (  $p < 0,05$  ).

**Conclusion :** There is a significant relationship to gingival enlargement and salivary flow rate per minute between hypertensive patients who use nifedipine and do not use nifedipine.

**Keywords :** Hypertension, nifedipine, salivary flow rate, gingival enlargement.

## PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan salah satu faktor risiko yang paling berpengaruh terhadap penyakit kardiovaskuler. Kondisi hipertensi adalah ketika tekanan darah sistolik seseorang mencapai  $\geq 140$  mmHg dan atau tekanan darah diastolikanya  $\geq 90$  mmHg pada pemeriksaan berulang.<sup>1</sup> Prevalensi hipertensi pada masyarakat Indonesia tahun 2004 adalah 14% dan pada tahun 2007 meningkat menjadi 34,9%.<sup>2</sup> Kasus hipertensi yang sudah dicakup oleh tenaga kesehatan hanya 36,8% sedangkan 63,2% sisanya belum terdiagnosis.<sup>3</sup>

Berdasarkan algoritma yang disusun *Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* (JNC) VII, terapi paling dini adalah mengubah gaya hidup. Jika hasil yang diinginkan tidak tercapai, maka diperlukan terapi dengan obat. Secara umum, golongan obat antihipertensi yang dikenal yaitu diuretik, *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) inhibitor, *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB), *Calcium Channel Blocker*, dan *Beta ( $\beta$ ) Blocker*.<sup>4</sup>

Obat golongan *Calcium Channel Blocker* bekerja menghambat masuknya kalsium ke dalam sel melalui *channel-L*. *Calcium Channel Blocker* dibagi menjadi 2 golongan besar yaitu non-dihidropiridin dan dihidropiridin. Golongan dihidropiridin terutama bekerja pada arteri sehingga dapat berfungsi sebagai obat anti hipertensi, sedangkan golongan non-dihidropiridin mempengaruhi sistem konduksi jantung dan cenderung melambatkan denyut jantung, efek hipertensinya melalui vasodilatasi perifer dan penurunan resistensi perifer. Meskipun penggunaan obat golongan *Calcium Channel Blocker* secara efektif dapat menurunkan tekanan darah, namun obat ini juga menimbulkan beberapa efek samping seperti hipotensi, *myocard ischemia*, dan edema perifer.<sup>5</sup> Sementara efek sampingnya pada rongga mulut yaitu pembesaran gingiva, *xerostomia*, ulser dan angioedema.<sup>6</sup>

Nifedipin merupakan salah satu obat anti hipertensi golongan *Calcium Channel Blocker* kelompok dihidropiridin yang sering digunakan karena potensi relatifnya sebagai

vasodilator dianggap paling poten. Pada penelitian *in vitro*, nifedipin berikatan di saluran kalsium tipe L di pembuluh darah dengan sifat selektif sehingga tidak mengurangi aktivitas sinus.<sup>7</sup> Pada kelenjar submandibula, terdapat aktivitas enzim *Nitric Oxide Synthase* (NOS) yang diaktivasi oleh kalsium intrasel, kemudian NOS akan memproduksi *Nitric Oxide* (NO) yang berperan dalam regulasi eksitasi saraf parasimpatis termasuk menginduksi sekresi saliva dari kelenjar submandibula. Bila kadar kalsium intrasel berkurang, maka NO tidak dapat mengaktivasi *Cyclin Guanosine Monophosphate* (cGMP) yang akan membuka kanal ion dan menginisiasi proses sekresi saliva.<sup>8</sup> Penggunaan Nifedipin juga dipercaya dapat menghambat adhesi dan mengaktifkan stimulasi makrofag untuk membunuh fibroblast dari gingiva sehingga menyebabkan gingiva tumbuh berlebihan.<sup>9</sup>

Dengan begitu banyaknya jumlah kasus hipertensi yang ada di masyarakat serta pemakaian Nifedipin sebagai obat antihipertensi yang sering digunakan, peneliti ingin membuktikan pengaruh penggunaan Nifedipin terhadap laju aliran saliva dan pembesaran gingiva pada pasien hipertensi.

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan adanya pengaruh penggunaan nifedipin pada penderita hipertensi terhadap laju aliran saliva dan pembesaran gingiva. Hasil penelitian dapat memberikan tambahan pengetahuan tentang pengaruh penggunaan Nifedipine terhadap laju aliran saliva dan pembesaran gingiva pada pasien hipertensi.

## **METODE PENELITIAN**

Rancangan penelitian ini menggunakan pendekatan belah lintang. Penelitian ini dilaksanakan di Puskesmas Ngesrep dan Puskesmas Srandol Kota Semarang pada bulan Maret hingga Mei 2015. Subjek dipilih dengan cara consecutive sampling. Data diperoleh melalui wawancara dan pemeriksaan langsung pada pasien.

Pada penelitian ini didapatkan 35 subjek yang menggunakan nifedipin dan 35 subjek yang tidak menggunakan nifedipin. Kriteria inklusinya adalah penderita hipertensi yang berusia  $\geq 30$  tahun yang mengonsumsi nifedipin minimal selama 3 bulan dan memiliki kriteria Simplified Oral Hygiene Index (OHI-S) baik hingga sedang.

Subjek yang memenuhi kriteria penelitian akan diukur pembesaran gingivanya pada 6 gigi anterior rahang atas dan bawah. Pada pengukuran secara vertikal diukur pada 6 sisi setiap giginya. Untuk pengukuran secara horizontal dengan memposisikan periodontal probe secara

tegak lurus di papilla interdental, setelah itu disesuaikan dengan kriteria Horizontal dan Vertical Gingival Overgrowth Index (GOI) menurut Miller dan Damm. Kemudian laju aliran saliva diukur menggunakan metode passive drool dengan mencururkan saliva ke dalam penampung selama 1 menit.

Analisis data dilakukan uji normalitas Saphiro-Wilk karena jumlah sampel  $< 50$ . Uji Mann Whitney dilakukan untuk mengetahui beda rerata antara kelompok penderita hipertensi yang menggunakan nifedipin dan tidak menggunakan nifedipin.

## HASIL PENELITIAN

Penelitian mengenai pengaruh penggunaan nifedipin pada pasien hipertensi terhadap pembesaran gingiva dan laju aliran saliva telah selesai dilaksanakan pada bulan Maret – Mei 2015. Subjek penelitian berjumlah 70 orang yang dibagi menjadi dua kelompok, yaitu 35 orang sebagai kelompok penderita hipertensi yang menggunakan nifedipin dan 35 orang sebagai kelompok kontrol yang tidak menderita hipertensi. Subjek penelitian didapatkan dari Puskesmas Ngesrep dan Puskesmas Srandol, Semarang. Data tiap subjek dicatat pada blanko penelitian beserta *informed consent* yang telah ditandatangani oleh subjek penelitian.

Analisis deskriptif dilakukan untuk mengetahui secara umum gambaran hasil penelitian yang dilakukan. Pada penelitian ini analisis deskriptif mencakup sebagai berikut.

**Tabel 7.** Distribusi subjek menurut jenis kelamin

Variabel	Perlakuan		Kontrol	
	Jumlah	%	Jumlah	%
Jenis Kelamin				
Laki-laki	10	28,6 %	17	48,6 %
Perempuan	25	71,4 %	18	51,4 %
Total	35	100 %	35	100 %

Dari tabel diatas dapat diketahui bahwa subjek pada penelitian ini dominan berjenis kelamin perempuan dengan jumlah 25 subjek (71,4%) pada kelompok pengguna nifedipin dan 18 subjek (51,4%) pada kelompok kontrol.

**Tabel 8.** Distribusi subjek menurut usia

Variabel	Perlakuan		Kontrol	
	Minimal	Maksimal	Minimal	Maksimal
Usia				
Laki-laki	35	72	31	81
Perempuan	31	83	30	68

Dari tabel tersebut dapat disimpulkan bahwa usia minimal subjek laki-laki pada penelitian yaitu 35 tahun pada kelompok pengguna nifedipin dan 31 tahun pada kelompok kontrol. Sedangkan usia maksimal laki-laki yaitu 72 tahun pada kelompok pengguna nifedipin dan 81 tahun pada kelompok kontrol. Pada subjek perempuan memiliki usia minimal 31 tahun pada kelompok pengguna nifedipin dan 30 tahun pada kelompok kontrol. Untuk usia maksimal subjek perempuan adalah 83 tahun pada kelompok pengguna nifedipin dan 68 tahun pada kelompok kontrol.

### 5.1 Pembesaran Gingiva

Uji normalitas data dimaksudkan untuk memperlihatkan bahwa data subjek untuk penelitian berasal dari populasi yang berdistribusi normal atau tidak. Data yang didapat pada penelitian ini diuji normalitasnya dengan menggunakan uji *Saphiro Wilk* ( $n < 50$ ).

**Tabel 9.** Hasil perhitungan uji *Saphiro Wilk* pada pembesaran gingiva

	Kelompok	Uji <i>Saphiro Wilk</i>	
		Statistik	Sig
Vertikal	Perlakuan	0,765	0,000
	Kontrol	0,372	0,000
Horizontal	Perlakuan	0,637	0,000
	Kontrol	0,458	0,000

Berdasarkan hasil uji normalitas dengan menggunakan uji *Saphiro Wilk*, diperoleh distribusi data pembesaran gingiva secara vertikal dan horizontal pada kelompok perlakuan dan kontrol tidak normal ( $p < 0,05$ ) sehingga selanjutnya uji statistik untuk menentukan beda rerata menggunakan uji *Mann Whitney*.

**Tabel 10.** Hasil perhitungan uji *Mann Whitney* pada pembesaran gingiva

	Kelompok	Mean $\pm$ SD	Median (min – maks)	p
Vertikal	Perlakuan	0,66 $\pm$ 0,725	1 (0 – 2)	0,000* <sup>‡</sup>
	Kontrol	0,11 $\pm$ 0,323	0 (0 – 1)	
Horisontal	Perlakuan	0,49 $\pm$ 0,507	0 (0 – 1)	0,005* <sup>‡</sup>
	Kontrol	0,17 $\pm$ 0,382	0 (0 – 1)	

Dari uji beda menggunakan *Mann Whitney* didapatkan  $p = 0,000$  pada pembesaran gingiva secara vertikal dan  $p = 0,005$  pada pembesaran gingiva secara horizontal. Maka dapat disimpulkan bahwa derajat pembesaran gingiva baik secara vertikal maupun horisontal antara kelompok pengguna nifedipin dan kelompok kontrol memiliki perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ).

## 5.2 Laju Aliran Saliva

Untuk mengetahui distribusi data laju aliran saliva pada kelompok pengguna nifedipin dan kelompok kontrol digunakan uji normalitas data menggunakan uji *Saphiro Wilk*.

**Tabel 11.** Hasil perhitungan uji *Saphiro Wilk* pada laju aliran saliva

Kelompok	Uji <i>Saphiro Wilk</i>	
	Statistik	Sig
Perlakuan	0,826	0,000
Kontrol	0,866	0,001

Dari tabel hasil perhitungan uji normalitas dengan menggunakan uji *Saphiro Wilk* didapatkan distribusi data untuk laju aliran saliva pada kelompok perlakuan dan kontrol tidak normal ( $p < 0,05$ ), sehingga pada uji statistik untuk menganalisa beda rerata dipilih uji *Mann Whitney*.

**Tabel 12.** Hasil perhitungan uji *Mann Whitney* pada laju aliran saliva

Kelompok	Laju Aliran Saliva		p
	Mean $\pm$ SD	Median (min – maks)	
Perlakuan	0,19 $\pm$ 0,087	0,2 (0,1 – 0,4)	0,000* <sup>‡</sup>
Kontrol	0,33 $\pm$ 0,082	0,3 (0,2 – 0,5)	

Dari tabel hasil uji beda menggunakan *Mann Whitney* diperoleh nilai  $p = 0,000$ , karena  $p < 0,05$  maka dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan laju aliran saliva yang bermakna antara kelompok pengguna nifedipin dan kelompok kontrol.

## PEMBAHASAN

Penelitian ini mengevaluasi dampak pada rongga mulut penderita hipertensi yang menggunakan nifedipin. Beberapa penelitian sebelumnya sudah banyak yang mengemukakan bahwa dampak pada rongga mulut yang ditimbulkan oleh nifedipin salah satunya adalah pembesaran pada gingiva. Namun hingga saat ini masih banyak yang belum mengetahui hal tersebut.

Pengukuran derajat pembesaran gingiva dilakukan menggunakan alat *dental probing*, dengan dua macam pengukuran yaitu secara vertikal dan horizontal. Setelah dilakukan pengukuran pada gingiva, didapatkan hasil  $p = 0,000$  secara vertikal dan secara horizontal  $p = 0,005$ . Karena  $p < 0,05$  maka dapat disimpulkan terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok pengguna nifedipin dan kelompok kontrol, baik secara vertikal maupun secara horizontal. Hasil ini sesuai dengan hipotesis yang sudah dirumuskan sebelumnya yaitu terjadinya pembesaran gingiva pada kelompok penderita hipertensi yang menggunakan nifedipin lebih banyak dibandingkan dengan kelompok kontrol. Namun perbedaan hasil ini tidak terlalu signifikan jika dibandingkan dengan hasil penelitian oleh Guncu dkk<sup>10</sup> dan Florio dkk<sup>11</sup>. Kemungkinan dapat disebabkan oleh jumlah gigi yang diperiksa pada penelitian ini lebih sedikit. Penyebab lainnya mungkin karena kriteria inklusi untuk durasi penggunaan nifedipin pada penelitian ini hanya minimal 3 bulan penggunaan, sedangkan pada penelitian sebelumnya menggunakan kriteria minimal 6 bulan.

Efek samping lainnya yang timbul pada rongga mulut oleh karena penggunaan nifedipin adalah penurunan laju aliran saliva atau xerostomia.<sup>8</sup> Berdasarkan teori yang ada, saraf parasimpatis berperan dalam sekresi saliva. Sistem regulasi eksitasi oleh saraf parasimpatis bekerja menginduksi sekresi saliva di kelenjar submandibula. Aktivitas ini didukung oleh *Nitric Oxide Synthase* (NOS) yang berperan memproduksi *Nitric Oxide* (NO) yang kemudian mengaktifkan *Cyclic Guanosine Monophosphate* (cGMP) untuk membuka kanal ion sehingga terjadi proses sekresi saliva.<sup>12</sup>



Pada penggunaan nifedipin sebagai obat antihipertensi golongan *Calcium Channel Blocker* menyebabkan kadar kalsium di intraselular berkurang. Menurut Mitsui dkk, penurunan kadar kalsium inilah yang mengakibatkan terjadinya penurunan sekresi saliva.<sup>13</sup> Patogenesis ini berhubungan dengan penelitian yang dilakukan oleh Lomniczi dkk, dimana kadar kalsium intrasel berperan untuk mengaktivasi NOS dalam proses sekresi saliva.<sup>12</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh peneliti menunjukkan hasil adanya perbedaan rata-rata laju aliran saliva antara kelompok penderita hipertensi yang menggunakan nifedipin dan kelompok kontrol. Laju aliran saliva pada penderita hipertensi yang menggunakan nifedipin menunjukkan hasil 0,19 ml / menit, lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol yaitu 0,33 ml / menit. Analisis data uji Mann Whitney menunjukkan nilai  $p < 0,05$ , sehingga dapat diperoleh kesimpulan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok penderita hipertensi pengguna nifedipin dan kelompok kontrol.

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Saad dkk<sup>8</sup> dimana kelompok yang diinjeksi nifedipin mengakibatkan terjadinya disfungsi saliva. Laju aliran saliva menurun disertai dengan penurunan protein total, amylase saliva dan konsentrasi kalsium. Penurunan laju aliran saliva pada penelitian ini lebih sedikit jika dibandingkan dengan penelitian oleh Saad dkk. Adanya perbedaan jenis sampel serta pengukuran laju aliran saliva yang tanpa diinduksi oleh zat apapun mungkin menjadi penyebabnya.

Secara keseluruhan, dari hasil penelitian yang telah dilakukan dapat dinyatakan bahwa penggunaan nifedipin sebagai obat antihipertensi dapat menimbulkan dampak pada rongga mulut berupa pembesaran gingiva dan penurunan laju aliran saliva. Namun penelitian ini masih memiliki beberapa keterbatasan dan kelemahan. Kelemahan pada penelitian ini yaitu adanya ketidakjelasan informasi yang didapat tentang lama penggunaan nifedipin dikarenakan keterbatasan memori dari subjek. Selain itu, keterbatasan jumlah gigi yang diukur pada subjek penelitian membuat hasil yang diperoleh tidak memberikan perbedaan yang besar pada hasil analisa statistiknya. Diharapkan keterbatasan dan kelemahan pada penelitian ini dapat dijadikan perhatian lebih untuk penelitian selanjutnya.



## **SIMPULAN DAN SARAN**

Kesimpulan dari penelitian ini adalah terdapat hubungan yang bermakna terhadap pembesaran gingiva dan laju aliran saliva antara penderita hipertensi yang menggunakan nifedipin dan tidak menggunakan nifedipin.

Perlu dilakukan penelitian selanjutnya mengenai lama penggunaan nifedipin terhadap laju aliran saliva dan pembesaran gingiva serta lebih memperhatikan faktor-faktor resiko lainnya yang berpengaruh terhadap terjadinya pembesaran gingiva dan penurunan laju aliran saliva seperti merokok, indeks plak, pemakaian prostesis, dan lain-lain.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Puji syukur kepada Allah SWT, karena atas rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian ini. Penulis juga berterima kasih kepada drg. Restadiamawati, Sp. KG selaku pembimbing penelitian, dokter dan tenaga kesehatan Puskesmas Ngesrep dan Puskesmas Srandol Kota Semarang yang telah membantu berjalannya penelitian, pasien hipertensi yang bersedia menjadi subjek penelitian, serta pada keluarga dan teman-teman yang telah memberikan doa dan motivasi, sehingga penelitian ini dapat penulis selesaikan dengan lancar.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension*. 1995;25(3):305-13.
2. Rahajeng E, Tuminah S. Prevalence of hypertension and its determinants in Indonesia. *Journal of the Indonesian Medical Association*. 2011;59(12).
3. RI KK. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013. Jakarta: Kemenkes RI. 2013.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, et al. The Seventh Report of The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *Jama*. 2003;289(19):2560-71.
5. Elliott WJ, Ram CVS. Calcium channel blockers. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2011;13(9):687-9.
6. Abdollahi M, Radfar M. A Review of Drug-Induced Oral Reactions. *J Contemp Dent Pract*. 2003;4(1):10-31.
7. Aziza L. The Role of Calcium Antagonist in the Management of Hypertension. *Journal of the Indonesian Medical Association*. 2011;57(08).
8. Saad WA, Guarda IFMS, Camargo LAdA, Santos TAFBd, Simões S, Saad WA. Central nifedipine-induced alterations in salivary flow and compounds: Role of nitric oxide. *Journal of Biological Sciences*. 2006:596-603.

9. Fujimori Y, Maeda S, Saeki M, Morisaki I, Kamisaki Y. Inhibition by Nifedipine of Adherence-And Activated Macrophage-Induced Death of Human Gingival Fibroblasts. *European Journal of Pharmacology*. 2001;415(1):95-103.
10. Guncu G, Caglayan F, Dinçel A, Bozkurt A, Ozmen F, Karabulut E. Clinical and pharmacological variables as a risk factor for nifedipine-induced gingival overgrowth. *Australian dental journal*. 2007;52(4):295-9.
11. Florio O, Tfouni M, Balducci I, de Marco AC, Jardini MAN, Almeida JD. Nifedipine-Induced Gingival Overgrowth. *Brazilian Dental Science*. 2013;15(4):14-20.
12. Lomniczi A, Suburo A, Elverdin J, Mastronardi C, Diaz S, Rettori V, et al. Role of Nitric Oxide In Salivary Secretion. *Neuroimmunomodulation*. 1997;5(5):226-33.
13. Mitsui Y, Yasuda N, Furuyama S, Sugiya H. Nitric Oxide Synthase Activities In Mammalian Parotid And Submandibular Salivary Glands. *Archives of oral biology*. 1997;42(9):621-4.